

SPERMA ALS ANTIGEN

Holger Vaupel

1972

Aus der Abteilung für Andrologie und Künstliche Besamung
der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München

Leiter: Prof. Dr. W. LEIDL

SPERMA ALS ANTIGEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Holger Vaupel

aus Oppeln

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. J. Boessneck
Referent: Prof. Dr. W. Leidl
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. P. Bachmann

Tag der Promotion: 11. 2. 1972



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Technische Durchführung der Immunisierung und des Antikörpernachweises	2
1. Methoden der Immunisierung	2
2. Methoden des Antigen- und Antikörpernachweises	3
a) Passiver Hämagglutinationstest nach BOYDEN	3
b) Doppeldiffusion im Agargel nach OUCHTERLONY	3
c) Agglutinationstest nach KIBRICK	4
d) Mikrospermagglutinationstest nach FRANKLIN	4
e) Immunfluoreszenz	5
f) Immunelektrophorese	5
g) Passive kutane Anaphylaxie (PCA)	6
h) Diverses	6
III. Die Sperma-Antigene	7
1. Antigene der Spermien	7
2. Antigene des Samenplasmas	8
3. Organspezifität der Antigene	10
4. Blutgruppenantigene im Sperma	11
5. Die Artspezifität der Spermaantigene	12
IV. Die Auswirkungen der Spermaantigene	13
1. Erscheinungen am männlichen Individuum	13
a) Hodendegeneration	13
b) Entstehung von Autoimmunerkrankungen	14
2. Erscheinungen beim weiblichen Individuum	17
a) Wirkung der parenteralen Antigenverabreichung	17
b) Die vaginale Antigenzufuhr	19

	Seite
c) Die Bedeutung der Blutgruppenantigene im Sperma	20
d) Entstehung und Wirkungsweise der Antikörper	21
e) Immunreaktionen bei der KB	23
V. Die Sperma-Antagglutinine	24
VI. Die Kapazitation	25
VII. Die Bedeutung der Spermaimmunologie	27
VIII. Zusammenfassung	28
IX. Literaturverzeichnis	29

I. Einleitung

Die Existenz von Antigenen im Sperma und die Bildung dagegen gerichteter Antikörper ist seit dem Jahr 1899 bekannt, als LANDSTEINER und METCHNIKOFF unabhängig voneinander diese Entdeckung machten. Damit und mit dem Nachweis von Hodenschädigungen aufgrund von Antigen-Antikörperreaktionen tat sich dem Studium der Immunologie ein ideales Feld auf, denn erstens ist die männliche Keimdrüse ohne große und riskante Operation zum Zweck der histologischen oder sonstigen Aufarbeitung zu entfernen, und zweitens bedeutet eine Schädigung des Hodens dadurch, daß er kein lebenswichtiges Organ ist, kein Risiko für meist langwierige und mühevollen Versuche. Erst in neuerer Zeit begann man die Möglichkeit einer Sensibilisierung des weiblichen Individuums und, damit verbunden, eine Verminderung der Fruchtbarkeit in Betracht zu ziehen, wenn man von den Arbeiten von DITTLER (1920) und BASKIN (1932) absieht, die beim weiblichen Tier, bzw. bei der Frau die Frage einer immunologisch bedingten Sterilität untersuchten.

Leider gibt es für die Tiermedizin keine Angaben über das Ausmaß immunologischer Faktoren im Rahmen der Sterilität. In der Humanmedizin sind bei ungewollter Kinderlosigkeit in 35 - 40 % die Ursachen beim männlichen Partner zu suchen, ca. 10 % bleiben ungeklärt (BICKENBACH und DÖRING 1967).

Immunologische Faktoren dürften bei 4 - 6 % der kinderlosen Ehepaare die Sterilität auslösen, wie RAO et al. (1960) nach der Untersuchung von über 350 unfruchtbaren Personen vermuten.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, anhand der Literatur, speziell der letzten 20 Jahre, einen Überblick über das Gebiet der Spermaimmunologie zu geben.

II. Technische Durchführung der Immunisierung und des Antikörpernachweises

1. Methoden der Immunisierung

Die Immunisierung mit ejakuliertem Sperma ist am leichtesten durchzuführen. Dieses wird mit Hilfe der Künstlichen Scheide (SHULMAN 1969), der Elektroejakulation (EYQUEM et al. 1969) oder durch Masturbation (MORGENSTERN 1968), je nach Spezies und Versuchsbedingungen, gewonnen und den Versuchstieren injiziert, wobei manche Autoren noch Freund'sches Adjuvans hinzufügen (MC LAREN 1966, EVREV et al. 1969, SHULMAN 1969, OTANI et al. 1971) welches in der kompletten Form eine Suspension von abgetöteten Mycobakterien und Paraffinöl darstellt, während im inkompletten Freund'schen Adjuvans die Mycobakterien nicht enthalten sind. Auch andere Substanzen werden als Adjuvantien verwendet, so z. B.: Polyribonucleotide (MENGE und HATCH 1969) oder auch Natrium-Alginat (BELL 1969 b), ein Na-Salz der Alginsäure, die hauptsächlich in Braunalgen vorkommt. Die Adjuvantien sollen als "Katalysatoren" dienen (BISHOP 1961). Während früher der intra-peritonäalen Applikation der Vorzug gegeben wurde (ADLER 1909, METALNIKOFF 1910), zeigte es sich später, daß auch eine intramuskuläre (BISHOP und CARLSON 1965, MANARANG-PANGAN und BEHRMAN 1971), intravenöse (CUELLAR CARRASCO 1968), subcutane (MATSUURA 1956, MC LAREN 1966, EYQUEM et al. 1969) und intracutane (BISHOP et al. 1961, RAITSINA et al. 1969) Verabreichung des Antigens die Antikörperbildung auslösen kann. Soll die Immunisierung nur mit Spermien oder nur mit Samenplasma erfolgen, wird das Ejakulat zentrifugiert und die gewünschte Fraktion dann erst injiziert (HEKMAN und RÜMKE 1969, MATOUŠEK 1969, SHULMAN 1969). Um unspezifische Reaktionen zu vermeiden, ist es besonders wichtig, die Spermien mindestens 3 x in physiologischer Natriumchloridlösung zu "waschen", da sonst die Gefahr besteht, daß sie auch mit Blutgruppen-Immunsera reagieren (RAO und RANGNEKAR 1970). Bei Verwendung von Geweben aus dem männlichen Genitaltrakt wird dieses zunächst homogenisiert, anschließend mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, und dann, mit (SHULMAN 1969) oder ohne (NAKOV et al.

1969) Adjuvans dem Versuchstier injiziert. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um Kaninchen (MATSUURA 1956, STEVENS und FOST 1964, STEVENS et al. 1965, MARUTA und MOYER 1967, ZAK und ZAK 1967, BRATANOV und DIKOV 1969) und Meerschweinchen (EISEMAN und FRIEDMAN 1929, VOISIN et al. 1958, BAUM. 1959), doch werden auch Ratten (EYQUEM und KRIEG 1965, ISOJIMA und LI 1968) und Mäuse (MC LAREN 1966, BELL und MC LAREN 1970) verwendet. Nur vereinzelt werden Affen (CLEGG 1969) und der Mensch (BASKIN 1932, OTANI et al. 1971) zur Immunisierung herangezogen.

2. Methoden des Antigen- und Antikörpernachweises

Während die Methoden der Immunisierung weitgehend den in der Mikrobiologie üblicherweise angewandten Arbeitsweisen entsprechen, haben sich im Laufe der Zeit für die Feststellung der Antikörper gegen Sperma, dessen Bestandteile, oder gegen Teile des männlichen Geschlechtstraktes einige Verfahren bewährt, die an dieser Stelle genauer beschrieben werden sollen, da sie z. T. weniger bekannt sind.

a) Passiver Hämagglutinationstest nach BOYDEN (BOYDEN 1951)

Als Antigen wird eine Mischung von 0,7 ml Samenplasma und 9,3 ml eines, auf einen pH-Wert von 6,4 eingestellten, Zitratpuffers verwendet und dem Versuchstier injiziert. Später wird eine Blutprobe entnommen. Ein Tropfen einer Aufschwemmung von tannierten, sensibilisierten Schaferythrocyten wird auf einem Objektträger mit 2 Tropfen des zu untersuchenden Blutserums in verschiedenen Verdünnungen vermischt; die Ablesung erfolgt nach 6 Minuten. Dieser Test ist, wie die Arbeiten von STEVENS und FOST (1964) und SHULMAN (1969) beim Kaninchen, sowie von EYQUEM und KRIEG (1965) beim Kaninchen, Meerschweinchen und Affen zeigen, nicht nur auf eine Spezies begrenzt.

b) Doppeldiffusion im Agargel nach OUCHTERLONY (OUCHTERLONY 1949)

Bei diesem Test wird eine Petri-Schale mit einer 1 %igen Agarlösung gefüllt. Nach dem Erstarren der Lösung wird im Zentrum ein kleines Loch gestanzt für das zu untersuchende Material (Samenplasma, Blutserum) und rund herum

Löcher für die entsprechenden Immunsere. Man macht sich hierbei die unterschiedlichen Diffusionsgeschwindigkeiten verschiedener Substanzen im Agar-Milieu zunutze. Diffundieren Antigen und Antikörper gegeneinander, so kommt es bei Eintreten einer Reaktion miteinander zur Ausbildung von Präzipitationslinien. Es gelingt mit dieser Methode, die Antigen-Antikörperreaktion sichtbar zu machen und ein Antigen aufgrund der unterschiedlichen Diffusionsgeschwindigkeiten zu fraktionieren. Auch die Spezifität und Antigenität von Antigenfraktionen kann damit nachgewiesen werden, wie aus Untersuchungen beim Kaninchen (STEVENS und FOST 1964, SHULMAN 1969), beim Meerschweinchen (VULCHANOV und KEHAYOV 1969), beim Bullen (BRATANOV et al. 1968, DIKOV und TORNJOV 1968, MATOUŠEK 1969, TORNJOV 1969) und beim Mann (HEKMANN und RÜMKE 1969) hervorgeht.

c) Agglutinationstest nach KIBRICK (KIBRICK et al. 1952)

Als Antigenquelle wird der Samen eines sicher fertilen Mannes verwendet, mit einer Dichte von mindestens $60\,000$ Spermien/mm³, welcher nach der Ejakulation bis zur vollständigen Verflüssigung stehen gelassen wird. Nach einer Verdünnung mit phys. NaCl Lösung auf $40\,000$ Spermien/mm³ läßt man das Sperma 30 Minuten bei Zimmertemperatur sedimentieren. Über dem Sediment aus Zelldetritus, toten und schlecht beweglichen Spermien, eventuellen Beimenungen usw. bildet sich ein Überstand aus gut motilen Spermien. Dieser wird abgehebert, mit der gleichen Menge einer mehrfach gereinigten 10 %igen Gelatinelösung vermischt und 10 Minuten bei 37° C inkubiert. 0,3 ml des zu untersuchenden Blutserums werden zusammen mit 0,3 ml dieses Gelatine-Spermagemisches in ein Reagenzröhrchen verbracht und 2 Stunden bei 37° C inkubiert. Bei der Ablesung können nur Agglutinationen oberhalb der Verdünnung 1 : 46 als positiv gewertet werden. Es scheint, als ob mit diesem Test die vom Samenplasma an die Spermien adsorbierten Antigene erfaßt würden (RAO und RANGNEKAR 1970).

d) Mikrospermagglutinationstest nach FRANKLIN (FRANKLIN und DUKES 1964)

Als Antigen dient der Samen eines fertilen Mannes mit einer Dichte von über

60 000 Spermien/mm³. Wie beim vorher erwähnten Agglutinationstest nach KIBRICK kann natürlich auch Sperma einer anderen Spezies verwendet werden, so z. B.: vom Stier (TORNJOV 1969), welches allerdings die geforderten Bedingungen erfüllen muß (Dichte). Nach einer Verdünnung auf eine Spermadichte von 40 000/mm³ wird auf einem Objektträger ein Tropfen des zu untersuchenden Blutserums mit der gleichen Menge Antigen vermischt und bei Zimmertemperatur inkubiert. Die Ablesung erfolgt nach 5, 10, 15 Minuten usw.. Da dieser Test nur relativ grob ist, kann er durch Ansetzen einer Verdünnungsreihe in seiner Genauigkeit erhöht werden. Beim Auswerten des Testes darf eine Ansammlung von Spermien um andere Zellen (Leukozyten, Epithelzellen) nicht mit einer Agglutination verwechselt werden.

e) Immunfluoreszenz

Das Prinzip dieser Technik besteht darin, Antikörper durch markierte - meist wird hierzu Fluorescein - Isothiocyanat verwendet - Antigene zu markieren. Zunächst wird das Antigen auf einen Objektträger verbracht und dort getrocknet. Bei der direkten Methode erfolgt dann die Zugabe der markierten Antikörper und nach einer gewissen Inkubationszeit die Betrachtung unter dem UV-Mikroskop.

Bei der indirekten oder "Sandwich" -Methode werden auf das Präparat nicht markierte Antikörper aufgebracht, inkubiert und dann markierte Anti-Antikörper zugegeben, wodurch die Markierung des Antigens erfolgt. Dieses Verfahren ist wesentlich genauer.

Beim Kaninchen wird die Immunfluoreszenz von ZAK und ZAK (1967) verwendet, beim Meerschweinchen von BAUM (1959) und EDWARDS (1969), beim Affen von EYQUEM et al. (1969) und beim Menschen von ENTSCHEV und MOMCHILOV (1969), KRIEG (1969) und HAENSCH (1970).

f) Immunelektrophorese

Hierbei wird auf einen Objektträger eine 1 %ige Agarlösung aufgetragen. Nach dem Erstarren werden 2 Löcher und eine Rinne gestanzt. Eines der Löcher wird mit dem zu untersuchenden Substrat, das andere mit einem Kontrollprä-

parat gefüllt. Anschließend wird eine Elektrophorese durchgeführt, nach deren Abschluß die Rinne mit dem Immuns serum gefüllt wird. Bei der Diffusion dieses Serums ergeben sich Präzipitationslinien mit den einzelnen Fraktionen des Antigens. SEARCY et al. (1964) und DEFAZIO et al. (1969) beschreiben die Anwendung der Immunelektrophorese beim Samenplasma des Menschen.

g) Passive kutane Anaphylaxie (PCA)

Bei dieser Reaktion, beschrieben von EYQUEM und KRIEG (1965), VOISIN und TOULLET (1969) und RAITZINA et al. (1969) beim Meerschweinchen, EYQUEM und KRIEG (1965), EYQUEM et al. (1969) beim Affen und EYQUEM und KRIEG (1965) beim Kaninchen wird das auf das Vorhandensein anaphylaktischer Antikörper zu prüfende Blutserum dieser Tiere Meerschweinchen am Rücken intradermal injiziert. Einige Stunden später erfolgt eine intravenöse Injektion des Antigens zusammen mit einem Farbstoff, dem sog. Evan's Blau. Nach ca. 15 Minuten werden die Tiere getötet und abgehäutet. Beim Vorliegen einer Antigen-Antikörperreaktion kommt es wegen einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität zum Austreten des Farbstoffes und somit zu einer Blaufärbung der Haut am Ort der intradermalen Injektion.

h) Diverses

In der Humanmedizin weit verbreitet sind auch die Tests nach SIMS-HÜHNER und KURZROK-MILLER, bei deren negativem Ausfall immer an eine Antigen-Antikörperreaktion gedacht werden muß (PAPASOV und ENTSCHEV 1969).

III. Die Sperma-Antigene

1. Antigene der Spermien

Nachdem, wie schon erwähnt, die Tatsache des Vorkommens von Sperma-Antigenen schon lange Zeit bekannt ist, besteht jedoch erst seit kurzem die Möglichkeit, mit Hilfe der vorher beschriebenen Untersuchungsmethoden genauere Aufschlüsse über Art und Herkunft der Antigene zu erhalten. Die Kenntnis dieser Tatsache ist besonders wichtig, um Fehlinterpretationen bei der Versuchsauswertung zu vermeiden, falls die einzelnen Abschnitte des männlichen Geschlechtstraktes und deren Sekrete spezifische und gemeinsame Antigene besitzen (WEIL 1961). HUNTER und HAFS (1964) stellten beim Bullen fest, daß Spermien aus dem Nebenhoden, die also noch nicht mit Samenplasma in Berührung gekommen waren, mit ejakulierten Spermien 3 Antigene gemeinsam haben, Antigene, welche also spermienspezifisch sein müssen. Ejakulierte Rinderspermien besitzen mindestens 8 Antigene, von denen 4 auch im Samenplasma und 1 sowohl im Samenplasma als auch im Blutserum vorkommen. HUNTER und NORNES (1969) untersuchten die Antigenzusammensetzung von Kaninchenejakulaten, bei denen sie 2 spermienspezifische und 12 Antigene aus den übrigen Teilen des männlichen Geschlechtsapparates fanden, was auch von MARUTA und MOYER (1967) bestätigt wurde.

Auch das Sperma des Mannes wurde in einer Reihe von Arbeiten untersucht. So gelang es RAO et al. (1960), 3 spermienspezifische Antigene nachzuweisen. Da bei der von ihnen verwendeten Gel-Doppeldiffusionsmethode nach OUCHTERLONY jedoch nur die löslichen Antigene erfaßt werden können, und mehrere dünne, nahe beieinanderliegende Präzipitationslinien fälschlicherweise häufig zu einer breiten werden können, schließen sie eine möglicherweise größere Anzahl dieser Antigene nicht aus.

Einen anderen Weg gingen GONZALES GUTIERREZ et al. (1967), die Spermien homogenisierten und mittels Chromatographie über eine "Sephadex G 100 Säule" 4 größere Fraktionen isolieren konnten. Die erste bestand hauptsächlich aus Protein und löste die Bildung von Spermien-immobilisierenden Anti-

körpern aus. In der zweiten Fraktion wurden überwiegend Lipide festgestellt, welche eine Hals-Hals-Agglutination bewirkten, während die in der 3. Fraktion isolierten Polysaccharide Ursachen für die Schwanz-Schwanz-Agglutination der Spermien waren. Die DNS in der 4. Gruppe schien keine immobilisierende oder agglutinierende Antikörper hervorzurufen, wie bereits KATSH und KATSH (1961) vermutet hatten.

Im Gegensatz zu HUNTER und HAFS (1964) kamen BARKER und AMANN (1970) auch beim Bullen auf vier, für Spermien spezifische Antigene.

2. Antigene des Samenplasmas

Bereits seit längerer Zeit ist bekannt, daß Spermien nicht nur eigene, sondern auch nach der Spermatogenese erworbene Antigene enthalten (WEIL et al. 1959). Wie EYQUEM et al. (1966) publizierten, sind im menschlichen Samenplasma 13 Antigene vorhanden, davon wurden 3 auch bei Spermien identifiziert. Andere Autoren bestätigten die Existenz von Antigenen, welche aus dem Samenplasma an die Spermien adsorbiert werden, wie es WEIL und DRAGOMIR (1969) und HUNTER und NORNES (1969) für das Kaninchen und WEIL und RODENBURG (1960 und 1962), LIPIELLO et al. (1968), DAVAJAN und KUNITAKE (1968) und QUINLIVAN (1969) beim Menschen beschrieben.

WEIL und RODENBURG (1960) verglichen Spermien aus einer Spermatocoele mit ejakulierten Spermien und wiesen dabei nach, daß letztere noch Antigene aus dem Plasma annehmen. Diese im internationalen Sprachgebrauch als "spermatozoa coating antigens, SCA, Spermien überziehende Antigene" bekannten Antigene werden in der Samenblase gebildet (WEIL und RODENBURG 1962). Auch HEKMAN und RÜMKE (1969) kamen zu demselben Ergebnis; es gelang ihnen beim Menschen darüber hinaus, eines davon als Laktoferrin zu identifizieren, genau wie HERRMANN (1969). Diese Feststellung stimmt nicht ganz mit den Beobachtungen von ROBERTS und BOETTCHER (1969) überein. Diese konnten zwar eine Übereinstimmung der immunologischen Eigenschaften zwischen diesem SCA und Laktoferrin nachweisen, dagegen war die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit mit der von Transferrin identisch. Da es sich bei die-

sem Antigen also um eine eigene Substanz handeln muß, wird die Bezeichnung "SCA-Ferrin" vorgeschlagen. LIPIELLO et al. (1968) ermittelten die Identität eines weiteren spermienüberziehenden Antigens. Wegen der hohen Antigenität desselben vermuteten sie in ihm ein Mucoprotein. Beim Kaninchen wiesen HUNTER und NORNES (1969) ein SCA als ein Glycoproteid nach.

Neben den eben erwähnten, aus den GII, vesiculares stammenden Antigenen des Samenplasmas, die an die Spermien abgegeben werden, kommen auch solche vor, welche nur im Plasma vorhanden sind und in anderen Teilen des männlichen Genitalapparates gebildet werden (SHULMAN und BRONSON 1969, BEHRMAN und AMANO 1967). Beim Mann hat man trotz weitgehender Übereinstimmung der Arbeitsweise bis heute noch keine genaue Kenntnis über die Anzahl der Samenplasma-Antigene. KLOPSTOCK et al. (1963) gaben 7 - 10 Antigene an, EYQUEM et al. (1966) fanden 13, DAVAJAN und KUNITAKE (1968) 15, MISCHLER und REINEKE (1966) mit Hilfe der OUCHTERLONY-Doppeldiffusion 6, bei Immunoelektrophorese 10.

Für diese Unterschiede stehen jedoch verschiedene Erklärungen bereit. SEARCY et al. (1964) untersuchten das Samenplasma von gesunden Männern und solchen mit Prostatahypertrophie bzw. Prostatakarzinom mittels der Immunelektrophorese. Das Samenplasma von gesunden Männern lieferte 7 scharfe Präzipitationslinien, das von Patienten mit Prostatahypertrophie zeigte bei der Elektrophorese eine verminderte Mobilität, während im Samenplasma von Männern mit Prostatakarzinom einige Präzipitationslinien fehlten.

Die zweite Möglichkeit einer Fehlerquelle liegt in der Lagerung des Samenplasmas, denn SHULMAN und BRONSON (1968) konnten nachweisen, daß sich die Plasmaproteine während der Lagerung - hauptsächlich durch Proteolyse, verursacht durch Komponenten des Prostatasekretes - verändern.

Desweiteren bestehen auch zwischen einzelnen Individuen Unterschiede, während ein und dieselbe Person die antigene Zusammensetzung des Samenplasmas konstant behält und lediglich bei mehreren, kurz aufeinanderfolgenden Ejakulaten die antigene Aktivität etwas abgeschwächt wird (DEFAZIO et al. 1969).

Einigkeit besteht jedoch über die Zusammensetzung der Samenplasmaantigene beim Mann (KLOPSTOCK et al. 1963, EYQUEM et al. 1966, DAVAJAN und KUNITAKE 1968). Nach deren Angaben existieren 5 größere Gruppen, welche bestehen aus:

1. Einer Substanz die in der Elektrophorese schneller als Albumin wandert,
2. Albumin,
3. Alpha- und Beta-Globulin,
4. Gamma-Globulin und
5. die nicht wandernden Mucoproteine.

HERRMAN (1969) konnte beim Mann auch die Herkunft einzelner Proteine erklären. So stammen aus der Prostata die proteolytischen Enzyme, eine saure Phosphatase mit alpha-1-Mobilität und das 1,1 S-Protein, aus den Gll. vesiculares das Lactoferrin und das 3,72-S-Protein und aus den Gll. bulbourethrales eine saure Phosphatase mit alpha-2-Mobilität. Dabei können jedoch nur das 1,1-S-Protein und die saure Phosphatase, beide aus der Prostata, als organspezifisch angesehen werden. Bei Kaninchen fand HUNTER (1969) 12 Antigene im Samenplasma, von denen 2 aus dem Hoden und weitere 2 aus dem Nebenhoden stammen. Aus der Prostata bzw. der Coagulationsdrüse stammt bei dieser Tierart das Immunoglobulin G (ABLIN et al. 1970). Daß der Nebenhoden, und hiervon der Kopf, Antigene produziert, wiesen BARKER und AMANN (1969) auch beim Bullen nach.

3. Organspezifität der Antigene

Nachdem schon lange bekannt ist, daß Organgewebe- oder Flüssigkeiten nicht nur spezifische Antigene besitzen, sondern auch solche, die sie mit anderen Organen bzw. Flüssigkeiten teilen, wurden in einer Reihe von Arbeiten Kreuzreaktionen zwischen Sperma und anderen Körpergeweben untersucht. In neuerer Zeit beschäftigen sich unter anderem LI und BEHRMAN (1970) mit diesem Problem. In Spermien aus einer Spermatocoele verzeichneten sie 3 Antigene, bei denen eine Gemeinsamkeit mit Spermien, Blutserum, Niere und Leber be-

stand, während im Samenplasma 10 gemeinsame Antigene mit Serum und den beiden anderen Organen gefunden werden konnten. Die in den vorangegangenen Kapiteln erwähnten Antigene konnten jedoch auch sie nur als spezifisch für Spermien bzw. Samenplasma bestätigen. QUINLIVAN (1969) hatte 2 Antigene ermittelt welche sowohl im Samenplasma als auch in den genannten Organen vorkommen.

4. Blutgruppenantigene im Sperma

Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang die Frage, ob Blutgruppenantigene auf die Spermien oder in das Samenplasma gelangen können. Schon HENLE beschäftigte sich 1938, allerdings in einem anderen Zusammenhang, mit diesem Problem und kam zu einem negativen Ergebnis. Später untersuchte EDWARDS (1963, 1964 und 1969) diese Frage. Er konnte die Ansicht von HENLE (1938) nur zum Teil bestätigen, denn es gibt Männer, die sogenannten "Ausscheider", bei denen die Blutgruppenantigene im Samenplasma vorhanden sind. Wahrscheinlich werden die Blutgruppenantigene aus dem Samenplasma an die Spermien adsorbiert (BOETTCHER 1968). Bei Ausscheidern der Blutgruppe AB ist auf jedem Spermium nur eine der beiden Blutgruppen vorhanden (SHAHANI und SOUTHAM 1962). Im Gegensatz dazu berichten ACKERMAN (1969) und KRIEG (1969), daß die ABO-Blutgruppenantigene unabhängig vom Ausscheider-Status auf den Spermien vorhanden sind.

Das Auftreten von Blutgruppenantigenen im Samenplasma wurde nur beim Menschen nachgewiesen. Zwar berichten DOCTON et al. (1952) auch beim Bullen über Blutgruppenantigene im Sperma, doch konnten deren Ergebnisse später nicht von SCHMID et al. (1964) bestätigt werden. Lediglich das J-Antigen wurde von ihnen wie auch von MATOUŠEK (1961) im Samenplasma gefunden.

Bis heute bestehen noch erhebliche Widersprüche in den Ergebnissen der verschiedenen Autoren, die schwer zu erklären sind. Lediglich SHAHANI und SOUTHAM (1962) konnten in der oben zitierten Arbeit eine mögliche Fehlerquelle bei der Immunfluoreszenz beobachten, denn die Färbungszeit dauerte, wie die Autoren vermuten bedingt durch eine niedrige Antigenkonzentration

auf den Spermien, bedeutend länger als bei anderen Körpergeweben, was vielleicht von anderen Forschern nicht beachtet wurde. Auch sind die technischen Voraussetzungen bei dieser Art der Untersuchung nicht immer gleichbleibend, da einmal das Antigen fixiert, das andere mal nicht fixiert der Immunfluoreszenz unterworfen wird (HJORT und BROGAARD HANSEN 1971).

5. Die Artspezifität der Spermaantigene

Die Antigene des Spermas bzw. seiner Bestandteile scheinen überwiegend spezies-spezifisch zu sein (MUDD und MUDD 1929, HENLE 1938, WEIL und FINKLER 1958, WEIL 1961, QUINLIVAN 1966, BARNES und EL MOFTY 1969). Nur zwischen Stier und Widder (MUDD und MUDD 1929) und Maus und Ratte (BARNES und EL MOFTY 1969) wurden bis jetzt Kreuzreaktionen nachgewiesen

IV. Die Auswirkungen der Spermaantigene

1. Erscheinungen beim männlichen Individuum

a) Hodendegenerationen

QUICK (1926) konnte nach 1- bis 4maliger Injektion von homologen Spermien-suspensionen bei der Ratte keine Veränderungen am Keimepithel des Hodens nachweisen, stattdessen fand er eine vermehrte Zystenbildung mit Lageveränderung der Testes und dadurch eine sekundär hervorgerufene Beeinflussung der Hodenfunktion durch Änderung der Temperatur. Dennoch kann es heute als gesichert angenommen werden, daß Sperma oder dessen Bestandteile als Antigen spezifische Reaktionen an den männlichen Keimdrüsen hervorrufen können. Wie stark die Antigene von Sperma bzw. Samenplasma wirken, beweisen die Untersuchungen von VOISIN und TOULLET (1968) beim Meerschweinchen und LARSON et al. (1954), die Kaninchen Samenplasma vom Bullen injizierten. Sie beschrieben das Auftreten starker Nekrosen an der Injektionsstelle. Bei wiederholter parenteraler Zufuhr von homologem Sperma starben 80 - 100 % der Versuchstiere an einem anaphylaktischen Schock (VOISIN und TOULLET 1968).

Fast alle Autoren, die sich in neuerer Zeit mit diesem Problem beschäftigten, z. B. MANCINI et al. (1964) am Meerschweinchen und CLEGG (1969) am Schimpanse, berichteten übereinstimmend über Veränderungen des Keimepithels der Hoden, während nach Ansicht der genannten Autoren die anderen Teile des männlichen Genitalapparates nicht betroffen zu werden scheinen. Im histologischen Bild sieht man beim Meerschweinchen (BISHOP et al. 1961) aus dem Verband gelöste Keimzellen und eine Ansammlung von Zelldetritus in den Lumina der Tubuli seminiferi und des Rete testis, Vacuolen in den Spermatozyten und das Ablösen ganzer Zellverbände von der Unterlage. Bei weniger schwerwiegenden Schädigungen können sich diese Erscheinungen auf einige Tubuli beschränken. Es ist leicht verständlich, daß es bei einer solch massiven Schädigung des Keimepithels schnell zu einer Azoospermie kommt, wie es BISHOP (1961), BISHOP et al. (1961) und BISHOP und CARLSON (1965) beim Meerschweinchen nachwiesen und EL ALFI und BASSILI (1970) und

LE LORIER et al. (1970) beim Menschen vermuteten. Interessanterweise treten diese Veränderungen nicht in jedem Lebensalter auf. BISHOP et al. (1961) verabreichten neugeborenen Meerschweinchen Hodenhomogenat und konnten bis zur Pubertät ein völlig normales Hodenwachstum verzeichnen. Erst bei Eintritt der Geschlechtsreife entwickelten sich die genannten Hodendegenerationen.

b) Entstehung von Autoimmunerkrankungen

Es erscheint nun durchaus wahrscheinlich, daß männliche Individuen gegen ihr eigenes Sperma bzw. dessen einzelne Fraktionen Antikörper bilden können. Bereits 1909 griff ADLER dieses Problem auf. Er kastrierte männliche Kaninchen einseitig, homogenisierte den Hoden und verabreichte ihn demselben Tier auf intraperitonealem Wege wieder. Am 10. Tage p.i. wurde Sperma und Blut gewonnen. Die in das Blut verbrachten Spermien wurden innerhalb von 2 - 7 Minuten bewegungslos; im Ejakulat kam es jedoch zu keiner Agglutination. Der Autor nahm an, daß das intakte Endothel der Blutgefäße den Austritt der "Spermotoxine" verhindert. Diese von ADLER (1909) angesprochene Blut-Hoden-Schranke ist der Kernpunkt für die autoimmunen Erkrankungen am männlichen Genitale. Den Nachweis dafür lieferte unter anderem JOHNSON (1970). Nach parenteraler Verabreichung von Hodenhomogenat beschrieb er beim Meerschweinchen das Auftreten von interstitiellen Orchitiden und Epididymitiden. Mikroskopisch fand er in den Tubuli eine Invasion von eosinophilen Granulozyten. Daneben kam es im Rete testis und den Vasa efferentia zum Auftreten von Akriflavin, welches er 5 Stunden vor der Tötung der Tiere diesen verabreichte, und welches bei Individuen mit normaler Blut-Hoden-Schranke nie im Hodengewebe nachgewiesen werden konnte. YANTORNO et al. (1971) injizierten männlichen Kaninchen autologes Samenplasma und verursachten so Orchitiden, die auch im histologischen Bild durch eine Desquamation des Keim-epithels deutlich wurden. SHULMAN und ORSINI (1970) erzeugten beim Meerschweinchen eine Vesiculitis seminalis durch Injektion von Samenblasensekret.

Wie man sich das Auftreten von Sperma-Antikörpern vorstellen kann, geht aus der Arbeit von PHADKE (1964) hervor, der Männer mit einer obstruktiven Azospermie bzw. einer Vasoligatur untersuchte. Dabei fand er, daß sich die Sper-

mien bei einem solchen Zustand auflösen und Restprodukte davon durch das intakte Epithel des Ductus epididymidis resorbiert werden. Es erscheint wahrscheinlich, daß auf diese Weise auch Spermienantigene außerhalb des Gangsystems der Hoden und Nebenhoden und in die Basalkapillaren gelangen und so, wie nach einer Injektion, die Bildung von Antikörpern hervorrufen können. Diese Vermutung wird durch RÜMKE und TITUS (1970) unterstützt, welche nur minimale Unterschiede im Sperma-Antikörpertiter zwischen Ratten, welche Sperma parenteral erhalten hatten und solchen mit einer Vasoligatur bzw. Vasektomie ermittelten.

Eine ähnliche Erklärung wie PHADKE (1964) gaben auch BANDHAUER (1966) und CRUIKSHANK und STUART-SMITH (1959). Darüber hinaus zog BANDHAUER (1966) die Möglichkeit in Betracht, daß körpereigene Substanzen z. B. auch aus den akzessorischen Geschlechtsdrüsen und den Hoden, durch Denaturierung, d. h. Änderungen im Eiweißmolekül bei Entzündungen oder durch physikalische oder chemische Einflüsse, zu Antigenen werden.

Nach Abklingen von entzündlichen Veränderungen im Genitale dauert es eine geraume Zeit, bis die Antikörper wieder zurückgehen, bzw. mit den heutigen Methoden nicht mehr nachweisbar sind. ANDRESS und ERICSSON (1971) fanden bei Ratten noch nach 9 Monaten in 75 % der Fälle zirkulierende Antikörper, BANDHAUER und MARBERGER (1966) konnten beim Mann noch nach 6 Monaten Antikörper nachweisen, während PHADKE und PADUKONE (1964) noch Jahre nach Beseitigung der Störung bei 6 von 13 Männern Agglutinine verzeichnen konnten. Allerdings waren trotz der nachgewiesenen Antikörper 50 % der Individuen fertil, woraus sie schlossen, daß Spermaagglutinine im Blut des Mannes die Fertilität nicht herabsetzen, was auch schon von SOUTHAM (1963) vermutet wurde. Für eine allgemein gültige Aussage ist das Zahlenmaterial jedoch zu gering. Dem wiederum stehen die Untersuchungen von FJÄLLBRANT (1969) gegenüber, der neben RÜMKE und HELLINGA (1959) das größte Zahlenmaterial aufweisen kann. Er untersuchte 1400 Männer, 400 aus sterilen Ehen, 500 Männer mit gesicherter Fertilität und 500 nicht ausgesuchte Patienten, bei denen er den Spermagglutinationstest nach KIBRICK anwende-

te. Bei den sterilen Männern konnte er in bedeutend mehr Fällen einen Agglutinationstiter nachweisen als bei den anderen beiden Gruppen. Bei diesen Männern ergaben sich signifikante Beziehungen zwischen dem Antikörperspiegel im Blut, dem Prozentsatz der Motilität, der Agglutination im Ejakulat und der Penetrationsfähigkeit der Spermien durch den Zervikalschleim; des weiteren wurde ein vermehrtes Auftreten von "Prostatovesiculitis" bei den Männern mit einem Antikörpertiter im Blut festgestellt. Über ähnliche Ergebnisse berichteten RÜMKE und HELLINGA (1959), die in den Blutsera von 2015 sterilen Ehemännern bei 3 % Spermagglutinine mit einem Titer von 1 : 32 oder höher nachwiesen. Bei 416 von ihnen untersuchten Männern mit gesicherter Fertilität konnten in keinem Fall Agglutinine nachgewiesen werden. Doch nicht nur bei entzündlichen oder obstruktiven Erkrankungen im Bereich des männlichen Genitale ist mit einem Auftreten von Sperma-Antikörpern zu rechnen. Auch bei chirurgischen Eingriffen, die fast schon zu den Routineuntersuchungen gehören, so z. B. bei Hodenbiopsien, muß diese Möglichkeit berücksichtigt werden (BANDHAUER und MARBERGER 1966, EL ALFI und BASSILI 1970). Dabei kann bereits eine unterlassene Naht der Tunica albuginea die Antikörperbildung auslösen (RAITSINA et al. 1969). Auch Hodenverletzungen können die Ursache für das Auftreten von Antikörpern sein, wie BRATANOV et al. (1969) beim Bullen und Schafbock und EL ALFI und BASSILI (1970) beim Menschen nachwiesen. In letzter Zeit verbreitet sich die Behandlung mit dem "Kältemesser", also der Tiefgefrierung des erkrankten Gewebes auf Temperaturen von -196°C , bei Prostatakarzinom immer mehr. Auch nach dieser Behandlungsmethode treten vermehrt Antikörper gegen Gewebe aus dem männlichen Genitaltrakt auf (ABLIN et al. 1969 a, 1969 b).

Während über die Eigenschaften der Spermaantigene weitgehende Übereinstimmung herrscht, ist bezüglich der Spermaantikörper bis jetzt nur wenig bekannt. FJÄLLBRANT (1969) klassifizierte die immobilisierenden und agglutinierenden Antikörper der 7-S-Gruppe zugehörig, wobei zumindest die Agglutinine nur bei gleichzeitigem Vorhandensein von Komplement wirksam werden können (MANCINI et al. 1964, VOISIN und TOULLET 1968, SCHULZ 1970).

Therapeutische Maßnahmen zur Verminderung der Antikörper gegen Sperma oder Gewebe des männlichen Genitales blieben bis jetzt erfolglos. Versuche von BASSILI und EL ALFI (1970) und RÜMKE und HELLINGA (1959), eine Verminderung des Agglutinationstiters mit einer Cortison-Langzeittherapie zu erreichen, verliefen negativ. Desgleichen blieb auch die Verabreichung von Triamcinolon Acetonid (Volon) oder 1,2-Diphenyl-3,5-pyrazolidin (Butazolidin) und Azathioprin (Imurel), einem Medikament, welches zur Unterdrückung der Abstoßung bei Organtransplantationen verwendet wird, ohne Erfolg (SCHULZ 1970). Ebenfalls unbefriedigend blieb eine Cortisontherapie bei der Frau (PAPASOV und ENTSCHEV, 1969). Die letztgenannten Autoren zogen die Möglichkeit in Betracht, Individuen mit Spermaantikörpern durch wiederholte Zufuhr der Antigene in Mengen, welche für die Antikörperbildung zu gering sind, zu "desensibilisieren".

2. Erscheinungen beim weiblichen Individuum

a) Wirkung der parenteralen Antigenverabreichung

Während eine Fruchtbarkeitsminderung bei männlichen Individuen aufgrund von immunologischen Reaktionen leicht erklärlich ist und wohl auch kaum noch bestritten werden kann, erscheint ein negativer Einfluß auf die Fertilität aus denselben Gründen beim weiblichen Individuum auf den ersten Blick unwahrscheinlich. DITTLER griff dieses Problem 1920 erstmals auf und fand bei weiblichen Kaninchen, denen er arteigenes Sperma parenteral verabreichte, eine deutliche Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit. Allerdings trat dieser Effekt nur bei mehr- und nicht bei einmaliger Spermazufuhr auf. Eine bestehende Gravidität wurde in keiner der beiden Gruppen berührt. Dieselbe Beobachtung machte MC CARTNEY 1923 bei Ratten, welche auf die Dauer von 2 - 27 Wochen nach Absetzen der parenteralen Spermazufuhr infertil blieben. Kam es bei den behandelten Tieren trotzdem zu einer Konzeption, war die Wurfgröße deutlich kleiner als bei den Kontrolltieren. Sowohl das Blutserum als auch der Zervikalschleim der Versuchstiere hatten Sperma-immobilisierende und -agglutinierende Eigenschaften.

In neuerer Zeit begann erst WILSON (1956) beim Menschen wieder mit Arbeiten über diesen Gesichtspunkt der Spermaimmunologie. Zunächst wurde versucht, eine Sterilität mit im Blutkreislauf zirkulierenden Antikörpern in Relation zu setzen (EDWARDS 1960). Dieser wies bei weiblichen Kaninchen mit Antikörpern im Blutserum eine verminderte Fruchtbarkeit nach. BEHRMAN und NAKAYAMA (1965), die Kaninchen mit Hodenhomogenat immunisiert hatten, konnten bei keinem der Versuchstiere eine Konzeption bewirken, solange Antikörper im Blut nachweisbar waren. Erst 9 Wochennachdem kein Titer mehr vorhanden war, wurden die ersten Tiere wieder trächtig. Beim Menschen kamen DUKES und FRANKLIN (1968) zu derselben Auffassung.

Nach Untersuchungen von MENGE (1968 und 1970) erscheint es, als ob die Antigene der Spermien für eine Verminderung der Fertilität verantwortlich zu machen sind, denn bei Immunisierung von weiblichen Kaninchen mit Hodenhomogenat bzw. ganzem Sperma war die Fruchtbarkeit bis zu 50 % geringer als bei den Kontrolltieren, während zwischen diesen und den mit Samenplasma vorbehandelten Tieren kaum Unterschiede bestanden (MENGE 1968). Desgleichen konzipieren Kaninchen und Kühe schwerer, wenn das Sperma, mit welchem sie besamt wurden, vor der Insemination mit Antisera gegen Spermien bzw. Hodengewebe behandelt wurde, während eine Vorbehandlung mit Antisera gegen Samenplasma bzw. übrige homologe Gewebearten keinen Einfluß hatte (MENGE 1970). Im Gegensatz dazu stehen SAWADA und BEHRMAN (1967), die beim Kaninchen nach Immunisierung mit komplettem Sperma zwar zum Zeitpunkt des höchsten Gehaltes an zirkulierenden Antikörpern (ca. 69 Tage nach Ende der Behandlung) eine merkliche Depression der Fertilität verzeichneten, die größte Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit jedoch am 126. Tag ermittelten, zu einem Zeitpunkt, als Antikörper im Blutserum kaum noch nachweisbar waren. Überhaupt keinen Einfluß auf die Fruchtbarkeit haben zirkulierende Antikörper nach Auffassung von WEIL und ROBERTS (1965), die weibliche Kaninchen mit Samenplasma und Freund'schem Adjuvans immunisierten.

Bei der Maus konnten BELL und MC LAREN (1970) die These von MENGE (1968 und 1970) bestätigen. Sie zerkleinerten Mäusespermien durch einen Druck

von über 2000 atü und immunisierten mit den einzelnen Fraktionen weibliche Tiere, wobei sie im Vergleich zu den Kontrolltieren eine statistisch hoch gesicherte ($P \leq 0,01$) geringere Befruchtungsrates bzw. Wurfgröße nachwiesen. Schon 1969 war BELL bei der Verwendung von ganzen Spermien für die Immunisierung zu dem gleichen Ergebnis gekommen.

Auch Primaten reagieren auf die parenterale Zufuhr von Sperma bzw. dessen einzelne Bestandteile mit der Bildung von Antikörpern, wie die Untersuchungen von EYQUEM et al. (1966 und 1969) und MARUTA und MOYER (1967) bei Affen und OTANI et al. (1971) bei der Frau bewiesen. Abgesehen von EYQUEM (1967), der nur von der deutlichen Herabsetzung der Fertilität sprach, wurden von den Autoren keine Beobachtungen über die Fruchtbarkeit dieser Individuen nach der Behandlung mitgeteilt. OTANI et al. (1971) berichteten über anaphylaktische Reaktionen bei der Frau nach parenteraler Verabreichung von Spermien. Es traten dabei die typischen Erscheinungen, wie Frösteln, Nausea, Kopfschmerzen, Dyspnoe und Blutdrucksenkung auf.

b) Die vaginale Antigenzufuhr

Neben der parenteralen Zufuhr von Sperma-Antigenen untersuchte eine ganze Reihe von Autoren die Immunreaktionen weiblicher Individuen auf die intravaginale Verabreichung. Auf den ersten Blick erscheint die Bildung von Antikörpern als Antwort auf diese physiologische Art der Zufuhr von Spermaantigenen ausgeschlossen, widerspricht sie doch dem Gesetz der Erhaltung der Art. Tatsächlich konnten SUTHERLAND und LANDING (1961) bei Prostituierten, welche angaben, keinerlei Maßnahmen zur Empfängnisverhütung zu treffen, mit Hilfe der Immunfluoreszenz keine Antikörper im Blutserum nachweisen. BELL (1969 a) fand bei der Maus keinerlei Reaktionen auf eine intravaginale Deponierung von Sperma. Auch die Fruchtbarkeit war nicht eingeschränkt. Tiere, welche vorher durch Injektionen immunisiert worden waren, zeigten nach vaginaler Re-Immunisierung weder ein Ansteigen des Titers noch eine herabgesetzte Fertilität. Im Gegensatz dazu geht aus Versuchen am Kaninchen bzw. Affen hervor, daß nach vorausgegangener systemischer (also parenteraler) Immunisierung ein Verbringen von Sperma in die Scheide wieder zu

den nach der Injektion ermittelten höchsten Antikörpertitern (BEHRMAN und NAKAYAMA 1965) oder kurz darunter (MOYER und MARUTA 1967) führte.

Die Mehrheit der Autoren vermutet auch eine Immunreaktion mit der Bildung von Antikörpern nach alleiniger vaginaler Applikation des Spermas bzw. dessen Fraktionen. Bereits MC CARTNEY (1923) hatte darauf hingewiesen, und STRAUS (1965) zog diese Möglichkeit wenigstens in Betracht, erachtete sie bei der Frau aber als unwahrscheinlich. Demgegenüber hielten LÜDERS und ADAM (1970) eine Sensibilisierung als Reaktion auf eine vaginale Deponierung des Spermas bei der Frau für möglich und wahrscheinlich, was durch LIEBERMANN und BEHRMAN (1971) für das Kaninchen als erwiesen angesehen wird. Die Richtigkeit dieser Angaben lassen die Untersuchungen von SCHWIMMER et al. (1967) und GLASS und VAIDYA (1970) erkennen, welche bei Frauen mit einem Antikörpertiter nach längerer Zeit ohne Exponierung gegen Sperma (sexuelle Enthaltsamkeit, Coitus condomatus) keine Antikörper mehr nachweisen konnten.

c) Die Bedeutung der Blutgruppenantigene im Sperma

Die Möglichkeit einer Immunreaktion auf ABO-Blutgruppenantigene wurde sowohl für das männliche als auch für das weibliche Individuum erörtert. GLASS und VAIDYA (1970) ermittelten, daß zwischen Spermagglutination und ABO-Inkompatibilität bei Ehepartnern kein Zusammenhang besteht. WOLFART et al. (1971) wiesen nach, daß von 41 ohne ersichtlichen Grund unfruchtbaren Ehepaaren bei 61 % eine Kompatibilität und bei 39 % eine Blutgruppeninkompatibilität bestand. Die Zahlen bewegen sich im Bereich der normalen Verteilung einer Population und geben somit keinen Anlaß bei einer Sterilität ohne erkennbare Ursachen an eine Blutgruppenunverträglichkeit der Ehepartner zu denken. Diese Tatsache belegten MENGE et al. (1960), indem sie 2 Gruppen mit 6 bzw. 5 weiblichen Rindern - um eine mögliche vorherige Sensibilisierung auszuschalten, verwendeten sie virginelle Tiere - mit Sperma besamen, welches entweder mit Antisera gegen Sperma oder gegen Blutgruppen verdünnt war. Während sie nach Verdünnung mit einem Antiserum gegen Sperma mit einer Ausnahme - hierbei wurde 42 Tage post insemin. ein degenerierender Embryo vor-

gefunden - keine Konzeption erzielten, wurden in der 2. Gruppe alle Tiere trächtig.

d) Entstehung und Wirkungsweise der Antikörper

Bis heute ist die Ursache für die Sterilität aufgrund von immunologischen Reaktionen beim weiblichen Individuum noch ungeklärt, so daß man immer noch auf Hypothesen angewiesen ist. Im Gegensatz zu den Spermaantigenen, über deren Natur kaum noch Zweifel bestehen, ist die Art der Antikörper, wie bereits an anderer Stelle angesprochen, nur unzureichend geklärt. Es erscheint jedoch als gesichert, daß die zirkulierenden agglutinierenden Antikörper ab einem gewissen Titer, je nach der gewählten Untersuchungsmethode, mit einer verminderten Fertilität korreliert werden können, wobei noch nicht geklärt ist, ob dieser Effekt durch die Antikörper hervorgerufen wird, oder ob diese nur der Ausdruck für ein Geschehen auf immunologischer Basis mit Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit sind (DUKES 1966, DUKES und FRANKLIN 1968). Weiter besteht die Möglichkeit einer Übertragung der Antikörper aus dem Blut in die weiblichen Genitalsekrete, speziell den Zervikalschleim (ASHITAKA et al. 1964 b); allerdings ist damit erst zu rechnen, wenn der Agglutinationstiter Werte von über 1 : 5 000 erreicht (EYQUEM et al. 1969), was nur durch parenterale Spermazufuhr möglich ist und nicht bei alleiniger vaginaler Deponierung des Spermas. Trotzdem ist auch bei niedrigen Titern eine Beeinflussung der Fertilität denkbar. So besteht die Möglichkeit, daß der Oviduct einen "locus minoris resistentiae" beim Entstehen einer immunologisch bedingten Sterilität darstellt, weil hierher nur relativ wenige Spermien vordringen, und damit, wie EDWARDS (1969) vermutete, eine niedrige Antikörperkonzentration im Blut bereits hohe Auswirkungen haben könnte.

Wie erwähnt, war es SUTHERLAND und LANDING (1961) nicht möglich, bei Prostituierten im Blut zirkulierende Antikörper nachzuweisen, obwohl bei diesen Frauen die Fertilität erheblich herabgesetzt war. Damit liegt der Schluß nahe, daß Sperma-Antikörper nur ein Zufallsbefund bei Fällen von ungeklärter Sterilität und nicht die Ursache dafür sind (FRANKLIN und DUKES 1964), was

allerdings den bereits geschilderten Untersuchungen widersprechen würde. Die zweite Möglichkeit, diesen Befund zu interpretieren, wäre das Vorkommen von lokal, d. h. im weiblichen Geschlechtstrakt gebildeten Antikörpern, also das Auftreten einer zellulären oder verzögerten Hypersensibilität. Als möglicher Bildungsort kämen subepithelial gelegene Plasmazellen in der Vagina in Frage (SOLISH 1969). Die lokale Bildung der Antikörper, welche von EDWARDS (1960 und 1969), EYQUEM et al. (1965), PARISH et al. (1967), GRIFFIN et al. (1971) nur vermutet wurde, konnte von LIEBERMANN und BEHRMAN (1971) nachgewiesen werden. Sie immunisierten weibliche Kaninchen und kultivierten Biopsieproben von Endometrium, Cervix und Vagina dieser Tiere in einem C_{14} -markierten Aminosäuremedium. Mit Hilfe der Autoradiographie ermittelten sie in der Nährbodenflüssigkeit ein Verhältnis Immunglobulin A (IgA) : Immunglobulin G wie 1 : 5, d. h. einen ungefähr 10 x höheren Gehalt an IgA im Vergleich zu normalem Kaninchenserum, was eindeutig auf eine lokale Antikörperproduktion hinweist. Eine lokale Bildung der Antikörper und deren sekundäre Passage in den Blutkreislauf deutete EDWARDS (1960) an.

Die lokal gebildeten Antikörper dürften hauptsächlich die Nidation der Blastozyste verhindern (SAWADA und BEHRMAN 1967). Dafür sprechen auch die Beobachtungen von MENGE (1968), der bei der Eitransplantation von nicht immunisierten auf immunisierte Kaninchen ein stärkeres Abnehmen der Überlebensrate der Embryonen beobachtete als bei den Kontrolltieren.

KATSH und KATSH (1961) und OTANI und BEHRMAN (1963) konnten in vitro starke Kontraktionen des gegen Sperma immunisierten Uterus als Antwort auf Kontakt mit Sperma nachweisen, welche therapeutisch nicht beeinflussbar waren. Aufgrund der Untersuchungen von ASHITAKA et al. (1964 a) erscheint aber eine Verhinderung der Eiimplantation aus diesem Grunde nicht wahrscheinlich. Sie beobachteten zwar diese Kontraktionen ebenfalls, doch dauerten sie nur ca. 20 Minuten, während die Spermien im weiblichen Genitale bedeutend länger lebens- und befruchtungsfähig sind.

EYQUEM et al. (1965, 1969) beobachteten sowohl nach systemischer als auch

nach vaginaler Immunisierung von Pavianen als Reaktion auf die Deponierung von Sperma im Cervicalkanal das Auftreten starker Nekrosen an der Stelle der intracervicalen Injektion. Im histologischen Bild fand sich eine zelluläre Infiltration von Makrophagen und polymorphkernigen Leukozyten in Verbindung mit einer Anschwellung des Gefäßendothels, also typische Anzeichen für eine Reaktion nach dem ARTHUS-Phänomen. Eine Verhinderung der Eiimplantation aus diesem Grund erschien EYQUEM et al. (1969) durchaus möglich.

e) Immunreaktionen bei der KB

Für die künstliche Besamung gelten etwas andere Voraussetzungen, da ja hier das Antigen nicht in seiner reinen Form appliziert wird, sondern mit den verschiedenen Verdünnern versetzt, die in der Regel Antibiotica zur Vermeidung eines Bakterienwachstums enthalten. Allein der den Verdünnern zugesetzte Eidotter soll 5 spezifische Antigene aufweisen (BRATANOV et al. 1968). Wie sich zeigt, reagieren die weiblichen Tiere auch auf diese Substanzen mit der Bildung von Antikörpern (EDWARDS 1960 und GRIFFIN et al. 1971). Von diesen Autoren wurden bei Kaninchen und Kühen Antikörper (Agglutinine) gegen Eidotter nachgewiesen, die die Fruchtbarkeit signifikant reduzierten. Wie stark die antigenen Eigenschaften der Antibiotika sind, untersuchten BONAGA et al. (1969), die teilweise heftigste Allgemeinreaktionen von Kühen nach der Insemination von mit Streptomycin versetztem Sperma beobachteten, während die Wirkung von Penicillin nicht ganz so stark war und Neomycin offensichtlich keine Sensibilisierungserscheinungen hervorrief. Dazu ist noch zu bemerken, daß Kühe, besonders wenn sie unter krankhaften Störungen des Genitaltraktes leiden oder zu einem sehr frühen Zeitpunkt während der postpartalen Periode inseminiert werden, auf die Zufuhr von Spermaantigenen äußerst heftig mit der Bildung von Antikörpern bis zu Agglutinationstitern von 1 : 2048 reagieren (BRATANOV et al. 1968). Wie aus den Untersuchungen von MIHAILESCU und ARVANITOPOL (1969) hervorgeht, scheinen Rinder in bezug auf Spermaantikörper eine Sonderstellung einzunehmen, denn bei Kühen mit Endometritis wurden auch ohne die Zufuhr von Sperma agglutinierende Antikörper nachgewiesen. Beobachtet wurden Agglutinationstitern bis zu einem Wert von 1 : 1024.

V. Die Sperma-Antagglutinine

Das Vorkommen von Antagglutininen wurde erstmals von LINDAHL und KIHLSSTRÖM (1954) beschrieben. Sie wurden als eine nicht spezies-spezifische Substanz im Samenplasma des Bullen, Hengstes, Ebers, Kaninchens und Mannes gefunden und verhindern eine Kopf-Kopf-Agglutination der Spermien bzw. können eine solche auflösen. Sie kommen in reduzierter und oxydierter Form vor und sind nur in der ersteren wirksam. Bei sterilen Männern, in deren Ejakulat die Spermien eine Kopf-Kopf-Agglutination zeigten, befanden sich zwar ebenfalls Antagglutinine, jedoch lagen sie in der oxydierten und damit unwirksamen Form vor. Durch Reduktion dieser Stoffe oder durch Zugabe von bovinen Antagglutininen ließ sich die Agglutination auflösen. Ungeklärt bleibt jedoch, ob die Sterilität durch die Oxydation der Antagglutinine bedingt ist, oder ob diese nur ein Symptom für die Fertilitätsstörung darstellt (LINDAHL und KIHLSSTRÖM 1954). Als Bildungsort wurde beim Bullen die Prostata ermittelt. In späteren Untersuchungen wurden mindestens 5 dieser Antagglutinine im Bullensperma nachgewiesen (LINDAHL und BRATTSAND 1962), welche sich nach Zentrifugation des Samenplasmas in dessen korpuskulären Bestandteilen fanden (LINDAHL et al. 1963). Ein Einfluß der täglichen Lichteinwirkung auf die Bildung der Antagglutinine, welche mit abnehmender Bestrahlung absank, wurde von KIHLSSTRÖM (1958) nachgewiesen.

Auch beim weiblichen Rind tritt ein Sperma-Antagglutinin auf, und zwar in der Follikelflüssigkeit bzw. deren korpuskulären Bestandteilen (LINDAHL und NILSSON 1957, LINDAHL 1966). Über die mögliche Bedeutung und Wirkungsweise der Antagglutinine liegen keine Angaben vor.

VI. Die Kapazitation

Unabhängig voneinander beschrieben AUSTIN (1951) und CHANG (1951) erstmals das Phänomen der "Kapazitation" beim Kaninchen und bei der Ratte. Die Spermien sind demnach nicht sofort befruchtungsfähig, sondern müssen erst eine gewisse Zeit im weiblichen Genitale verweilen, um die Fähigkeit (englisch: capacity) zur Befruchtung zu erlangen. Zwar sind die Vorgänge bei der Kapazitation noch nicht endgültig geklärt, doch dürfte diese hauptsächlich darin bestehen, daß Antigene von der Oberfläche der Spermien entfernt werden, wodurch das Spermium mit der Eizelle eine feste Verbindung eingehen kann (PIKÓ 1969, MENGE 1970). Es werden also "Rezeptoren" auf dem Spermium frei, welche mit den entsprechenden Gegenstücken des Ovums reagieren können (PIKÓ 1967). Offensichtlich handelt es sich bei den entfernten Antigenen um "coating" Antigene, also um solche aus dem Samenplasma (HUNTER und NORNES 1968), wie auch aus der Tatsache geschlossen werden kann, daß Samenplasma von Kaninchen (BEDFORD 1968, MC DONALD 1969, ABNEY und WILLIAMS, 1970) und von Stier, Hengst, Eber und Affen (MC DONALD 1969) bereits kapazitierte Spermien wieder unfruchtbar machen, also dekapazitieren kann. Wie vermutet wurde, ist bei den Spezies, die im Samenplasma diesen Dekapazitationsfaktor enthalten, die Kapazitation zur Befruchtung der Eizelle durch das Spermium notwendig (MC DONALD 1969).

Wie von LAUDERDALE und ERICSSON (1970) beschrieben wurde, scheinen die "Coating" Antigene eine gewisse Schutzwirkung für das Spermium gegen eine im Uterus stattfindende Phagozytose zu besitzen, denn kapazitierte Spermien werden viel rascher aus dem weiblichen Genitale entfernt als nicht kapazitierte.

Möglicherweise liegt bei der Kapazitation auch eine enzymatische Reaktion vor (PAPASOV und ENTSCHJEV 1963), denn durch Zugabe von alpha- oder beta-Amylase zum Sperma konnte die Kapazitationszeit verkürzt werden, was eventuell bei zu spät erkanntem Östrus, bzw. zu spät diagnostizierter Ovulation von Bedeutung werden könnte (KIRTON et al. 1968). Eine Kapazitationsstörung im weiblichen Genitale ist auch als Ursache einer Sterilität zu sehen. Es besteht die Möglichkeit, daß bei Frauen mit symptomloser Sterilität das in den erwähn-

ten Enzymsystemen normalerweise vorhandene Komplement fehlt, wodurch die Antigene nicht hydrolysiert werden können; weiterhin ist daran zu denken, daß an das Antigen Stoffe bakteriellen oder fungalen Ursprunges angelagert werden, wodurch nicht nur die Hydrolyse verhindert, sondern auch die Wirkung des Antigens ähnlich gesteigert wird wie in Verbindung mit einem Adjuvans, und somit die Fertilität herabgesetzt wird (KATSH et al. 1968).

VII. Die Bedeutung der Spermaimmunologie

Einleitend muß betont werden, daß sich zwischen den einzelnen Publikationen teilweise erhebliche Unterschiede in den Aussagen ergeben, was wohl hauptsächlich auf die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden zurückzuführen ist. Trotzdem zeichnen sich heute gewisse, als wahrscheinlich anzusehende, Tendenzen auf dem Gebiet der Spermaimmunologie ab.

Die Antigene des Spermas haben sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Individuum einen erheblichen Einfluß auf die Fertilität. Während jedoch die Antigene am männlichen Genitale erhebliche Schädigungen verursachen und somit eine Fruchtbarkeitsdepression auslösen können, wird der weibliche Geschlechtstrakt durch die Antigenwirkung nicht geschädigt. Das Ausbleiben einer Gravidität wird nur durch zirkulierende bzw. lokal gebildete Antikörper oder durch eine Störung der Kapazitation bedingt. Diese Vorgänge sind bis heute therapeutisch nicht zu beeinflussen.

Von großem Einfluß ist auch die Kapazitation der Spermien, bei der Antigene von der Oberfläche des Spermiums entfernt werden und dieses damit erst befruchtungsfähig wird. Ganz generell besteht, im Gebiet der Humanmedizin, auch die Möglichkeit einer Fertilitätskontrolle auf immunologischer Basis (OTANI et al. 1971), was wohl besonders in Entwicklungsländern von Interesse wäre.

Zusammenfassend ist herauszustellen, daß die Spermaimmunologie ein wichtiges Teilgebiet beim Studium der Fortpflanzung darstellt. Für die Grundlagenforschung ist z. B. das Phänomen der Kapazitation von besonderem Interesse, während in der praktischen Medizin die Anwendung der gewonnenen Erkenntnisse zur Geburtenregelung oder diagnostisch und therapeutisch bei der Sterilitätsbekämpfung im Vordergrund stehen dürfte.

VIII. Zusammenfassung

Anhand der Literatur der letzten 20 Jahre wird ein Überblick über das Gebiet der Spermaimmunologie gegeben. Die Natur der Antigene und deren Auswirkungen auf den männlichen und weiblichen Geschlechtstrakt, sowie der Einfluß auf die Fertilität werden besprochen. Aus der Übersicht ergibt sich, daß manche der Immunreaktionen mit einer Fruchtbarkeitsminderung verbunden sind, während andere, wie die Kapazitation, bei einigen Spezies überhaupt erst eine Befruchtung ermöglichen.

Summary

By means of the literature of the last 20 years, the problems of seminal immunology are being described. The nature of the antigens and their effects on the male and female genital tract, as well as on fertility, are described. As it is shown, some immune reactions are connected with a reduced fertility, whereas, at least in some species, the lack of others, occurring during capacitation, prevents fertilization of the ovum.

IX. Literaturverzeichnis

ABLIN, R. J., L. PFEIFFER, M. J. GONDER and W. A. SOANES (1969 a):
Precipitating antibody in the sera of patients treated cryosurgically for carcinoma of the prostate.

Esper. Med. Surg. 27, 406

ABLIN, R. J., W. A. SOANES and M. J. GONDER (1969 b):

Fluorescent studies of antibodies to rabbit male urogenital tissue.

Experientia 25, 993

ABLIN, R. J., P. BRONSON and W. A. SOANES (1970):

Immunoglobulin G: Identification of rabbit IgG in coagulo-prostatic fluid by gel diffusion precipitation and immunoelectrophoresis.

Ind. J. Exper. Biol. 8, 185

ABNEY, TH.O. and W.L. WILLIAMS (1970):

Inhibition of sperm capacitation by intrauterine deposition of seminal plasma decapacitation factor.

Biol. Reprod. 2, 14

ACKERMANN, D.R. (1969):

The adsorption of anti-A and anti-B antibodies on human spermatozoa.

Fertil. Steril. 20, 324

ADLER, H. (1909):

Über Autospermotoxine.

Z. f. Immunitätsforsch. 3, 447

ANDRESS, J. M. and R. J. ERICSSON (1971):

Chemically induced autoimmune response to rat sperm.

Proc. 4th Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, Boston, Abstracts, 17

ASHITAKA, Y., ISOJIMA, S. and H. UKITA (1964 a):

Mechanism of experimental sterility induced in guinea pigs by injection of homologous sperm. I. Relationship between sterility and anaphylactic reaction of the uterus.

Fertil. Steril. 15, 206

ASHITAKA, Y., S. ISOJIMA and H. UKITA (1964 b):

Mechanism of experimental sterility induced in guinea pigs by injection of homologous sperm. II. Relationship between sterility and a spermimmobilizing antibody.

Fertil. Steril. 15, 213

AUSTIN, C.R. (1951):

Observations on the penetration of sperm into the mammalian egg.

Aust. J. scient. Res. B, 4, 581, zit. nach MANN, T. (1968):

Biochemical aspects of gamete survival in the male and female genital tract.

Proc. VI. Intern. Cong. Anim. Reprod. Artif. Insem., Paris, Vol. I, 3

BANDHAUER, K. (1966):

Immunreaktionen bei Fertilitätsstörungen des Mannes.

Urol. int. 21, 247

BANDHAUER, K. and H. MARBERGER (1966):

Spermagglutinins in diseases of epididymis.

Proc. V. World Cong. on Fertility and Sterility, Stockholm, 781

BARKER, L.D.S. and R.P. AMANN (1969):

Antigen secretion by the caput epididymis of the bull.

Proc. 2nd Annual Meeting Society for the Study of Reproduction, Davis, Calif., Abstracts, 8

BARKER, L.D.S. and AMANN, R.P. (1970):

Epididymal physiology. I. Specificity of antisera against bull spermatozoa and reproductive fluids.

J. Reprod. Fert. 22, 441

BARNES, G.W. and S. EL MOFTY (1969):

Antigenic profile of rat vesiculoprostic complex.

J. Reprod. Fert. 20, 1

BASKIN, M. J. (1932):

Temporary sterilization by the injection of human spermatozoa (a preliminary report).

Amer. J. Obst. Gynec. 24, 892

BASSILI, F. and O.S. EL ALFI (1970):

Immunological aspermatogenesis in man. II. Response to corticosteroids in cases of nonobstructive azoospermia with a blastoid transformation test.

J. Reprod. Fert. 21, 29

BAUM, J. (1959):

Reaction of guinea pig spermatozoa with homologous antibody as demonstrated by fluorescent staining.

Lancet I, 810

BEDFORD, J. M. (1968):

Importance of the Fallopian tube for capacitation in the rabbit.

Proc. VI. Int. Cong. Anim. Reprod. Artif. Insem., Paris, Vol. I, 35

BEHRMAN, S.J. and M. NAKAYAMA (1965):

Antitestis antibody: its inhibition of pregnancy.

Fertil. Steril. 16, 37

BEHRMAN, S.J. and Y. AMANO (1967):

Immunochemical studies on human seminal plasma. I. Antigenicity of seminal protein.

Int. J. Fertil. 12, 291

BELL, E.B. (1969a):

Immunological control of fertility in the mouse: a comparison of systemic and intravaginal immunization.

J. Reprod. Fert. 18, 183

BELL, E.B. (1969 b):

Iso-antibody formation against rabbit spermatozoa and its effect on fertility.

J. Reprod. Fert. 20, 519

BELL, E. B. and A. MC LAREN (1970):

Reduction of fertility in female mice isoimmunized with a sub-cellular sperm fraction.

J. Reprod. Fert. 22, 345

BICKENBACH, W. und G.K. DÖRING (1967):

Die Sterilität der Frau.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4

BISHOP, D.W. (1961):

Aspermatogenesis induced by testicular antigen uncombined with adjuvant.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 107, 116

BISHOP, D. W., R. NARBAITZ and M. LESSOF (1961):

Induced aspermatogenesis in adult guinea pigs injected with testicular antigen and adjuvant in neonatal stages.

Developmental Biol. 3, 444

BISHOP, D. W. and G.L. CARLSON (1965):

Immunologically induced aspermatogenesis in guinea pigs.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 14, I, 247

BOETTCHER, B. (1968):

Correlation between human ABO-blood-group antigens in seminal plasma and on seminal spermatozoa.

J. Reprod. Fert. 16, 49

BONAGA, G., G. BORCHI e F. PRALORAN (1969):

Allergia in bovine fecondate artificialmente.

Zootec. e. Vet. 24, 76

BOYDEN, S.V. (1951):

The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera.

J. exp. Med. 93, 107

BRATANOV, K., V. DIKOV et A. TORNJOV (1968):

Sur certaines propriétés antigéniques du sperme du taureau, conservé dans du jaune d'oeuf citrate.

Proc. IV Int. Cong. Anim. Reprod. Artif. Insem., Paris, Vol. I, 519

BRATANOV, K. and V. DIKOV (1969):

Antigenic characteristics of spermatozoa, seminal plasma and certain somatic cells,

Proc. Int. Symp. on Immunology of Spermatozoa and Fertilization, Varna, Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 41

BRATANOV, K., V. DIKOV and J. VASCILEVA-POPOVA (1969):

Immunological reactivity of males as a result of testicular posttraumatic effects in the testes.

Proc. Int. Symp. on Immunology of Spermatozoa and Fertilization, Varna, Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 173

CHANG, M. C. (1951):

Fertilizing capacity of spermatozoa deposited into the Fallopian tubes.
Nature 168, 697

CLEGG, M. T. (1969):

Seminiferous tubular degeneration following the administration of testicular homogenates in the chimpanzee.
Proc. 2nd Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, Davis, Calif., Abstracts, 8

CRUICKSHANK, B. and D. A. STUART-SMITH (1959):

Orchitis associated with sperm antibodies.
Lancet I, 708

CUELLAR CARRASCO, L. (1968):

Effets du froid sur la capacité antigénique du sperme du taureau.
Proc. VI. Int. Cong. Anim. Reprod. Artif. Insem., Paris, Vol. I, 525

DAVAJAN, V. and G. M. KUNITAKE (1968):

Disc electrophoretic and disc-gel Ouchterlony analyses of human genital fluids.
Fertil. Steril. 19, 623

DEFAZIO, S., B. K. LEWIS and M. M. KETCHEL (1969):

Antigenic variations in the seminal plasma of different men.
J. Reprod. Fert. 20, 29

DIKOV, V. et A. TORNJOV (1968):

Sur la spécificité des antigènes des spermatozoides dans le sperme du taureau.
Proc. VI. Int. Cong. Anim. Reprod. Artif. Insem. Paris, Vol. I, 529

DITTLER, R. (1920):

Die Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers durch parenterale Spermazufuhr.
Münchn. Med. Wschr. 52, 1495

DOCTON, F.L., L.C. FERGUSON, E. J. LAZEAR and F. ELY (1952):

The antigenicity of bovine spermatozoa.

J. Dairy Sci. 35, 706

DUKES, C. D. (1966):

Sterility and anti-spermatic heteroimmunization.

Proc. V. World Cong. on Fertility and Sterility, Stockholm, 765

DUKES, C.D. and R.R. FRANKLIN (1968):

Sperm agglutinins and human infertility: female

Fertil. Steril. 19, 263

EDWARDS, R.G. (1960):

Antigenicity of rabbit semen, bull semen and egg-yolk after intravaginal or intramuscular injections into female rabbits.

J. Reprod. Fert. 1, 385

EDWARDS, R.G. (1963):

Antigenicity of mammalian spermatozoa and its relationship to induced infertility.

J. Reprod. Fert. 5, 293

EDWARDS, R.G., L. C. FERGUSON and R.R.A. COOMBS (1964):

Blood group antigens on human spermatozoa.

J. Reprod. Fert. 7, 153

EDWARDS, R.G. (1969):

Antigenicity of spermatozoa with respect to fertility and infertility.

Proc. Int. Symp. on Immunology of Spermatozoa and Fertilization, Varna, Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 27

EISEMAN, C. and M.H. FRIEDMAN (1929):

Isospermotoxin

Am. J. Physiol. 90, 99

EL ALFI, O.S. and F. BASSILI (1970):

Immunological aspermatogenesis in man. I. Blastoid transformation of lymphocytes in response to seminal antigen in cases of nonobstructive azoospermia.

J. Reprod. Fert. 21, 23

ENTSCHEV, E.M. and B. MOMCHILOV (1969):

Detection of autospermo-antibodies in man by means of immunofluorescence. Proc. Int. Symp. on Immunology of Spermatozoa and Fertilization, Varna, Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 200

EVREV, T., K. KIROV and A. NASHKOV (1969):

Immuno-electrophoretic studies on heteroimmune spermoagglutinins.

Proc. Int. Symp. on Immunology of Spermatozoa and Fertilization, Varna, Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 81

EYQUEM, A., H. KRIEG et J.C. LEVADITI (1965):

Mise en évidence de réactions d'Arthus dans les tissus du col utérin de guenons immunisées à l'égard du liquide séminal.

Ann. Inst. Pasteur 109, 138

EYQUEM, A. and H. KRIEG (1965):

Experimental autosensitization of the testis.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 124, 270

EYQUEM, A., C. JOUANNE et S. LANDREIN (1966):

Contribution à l'étude des constituants antigéniques du plasma séminal humain.

Ann. Inst. Pasteur 110, 89

EYQUEM, A., H. KRIEG and J.C. LEVADITI (1969):

Immunization of female monkeys against the constituents of human semen.
Proc. Int. Symp. on Immunology of Spermatozoa and Fertilization, Varna,
Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 129

FRANKLIN, R.R. and DUKES, C.D. (1964):

Antispermatozoal antibodies and unexplained infertility.
Amer. J. Obstet. Gynec. 89, 6

FJÄLLBRANT, B. (1969):

Sperm antibodies and sterility in man.
Acta Obstet. Gynec. Scand. Vol. XLVII, Suppl. 4

GLASS, R. H. and R.A. VAIDYA (1970):

Spermagglutinating antibodies in infertile women.
Fertil. Steril. 21 657

GONZALES GUTIERREZ, J.T., R. NARANJO JIMENEZ and J. J. GUIZAR
VAZQUEZ (1967):

The antigenic fractions of human spermatozoa (a preliminary report).
Proc. V. World Cong. on Fertility and Sterility, Stockholm, 785

GRIFFIN, J.F.F., W.R. NUNN and P.J. HARTIGAN (1971):

An immune response to egg-yolk semen diluent in cows.
J. Reprod. Fert. 25, 193

HAENSCH, R. (1970):

Autoimmunpathologische Fertilitätsstörungen des Mannes.
Fortsch. Med. 88, 202

HEKMANN, A. and PH. RÜMKE (1969):

The antigens of human seminal plasma: with special reference to lactoferrin
as a spermatozoa-coating antigen.
Fertil. Steril. 20, 312

HENLE, W. (1938):

The specificity of some mammalian spermatozoa.

J. Immunol. 34, 325

HERRMANN, W. P. (1969):

Immunologische Charakterisierung menschlicher Spermaplasmaproteine.

Andrologie 1, 11

HJORT, T. and K. A. BROOGARD HANSEN (1971):

Immunofluorescent studies on human spermatozoa. I. The detection of different spermatozoal antibodies and their occurrence in normal and infertile women.

Clin. exp. Immunol. 8, 9

HUNTER, A. G. and H. D. HAFS (1964):

Antigenicity and cross-reactions of bovine spermatozoa.

J. Reprod. Fert. 7, 357

HUNTER, A. G. and H. O. NORNES (1968):

Relationship between sperm coating antigens and the decapacitation factor of rabbit seminal plasma.

Proc. VI. Int. Cong. Anim. Reprod. Artif. Insem. Paris, Vol. I., 55

HUNTER, A. G. (1969):

Differentiation of rabbit sperm antigens from those of seminal plasma.

J. Reprod. Fert. 20, 413

HUNTER, A. G. and H. O. NORNES (1969):

Characterization and isolation of a spermcoating antigen from rabbit seminal plasma with capacity to block fertilization.

J. Reprod. Fert. 20, 419

ISOJIMA, S. and T.S. LI (1968):

Stepwise appearance of spermspecific antigens in rats.

Fertil. Steril. 19, 999

JOHNSON, M.H. (1970):

Changes in the blood-testis barrier of the guinea pig in relation to histological damage following iso-immunization with testis.

J. Reprod. Fert. 22, 119

KATSH, S. and G.F. KATSH (1961):

Antigenicity of spermatozoa.

Fertil. Steril. 12, 522

KATSH, S., A. AGUIRRE and G.F. KATSH (1968):

Inactivation of sperm antigens by sera of the female genital tract.

Fertil. Steril. 19, 740

KIBRICK, S., D.L. BELDING, and B. MERRILL (1952):

Methods for the detection of antibodies against mammalian spermatozoa.

II. A gelatin agglutination test.

Fertil. Steril. 3, 430

KIHLSTRÖM, J. E. (1958):

Effect of artificial light upon male sperm antagglutin production.

Fertil. Steril. 9, 114

KIRTON, K.T., L.J. BOYD, and H.D. HAFS (1968):

Fertility of bull semen with added amylase.

Proc. VI. Int. Cong. Anim. Reprod. Artif. Insem. Paris, Vol. I, 59

KLOPSTOCK, A., R. HAAS, and A. RIMON (1963):

Immunoelectrophoretic analysis of seminal plasma.

Fertil. Steril. 14, 530

KRIEG, H. (1969):

Blood group substances and infertility.

Proc. Int. Symp. on Immunology of Spermatozoa and Fertilization, Varna,
Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 237

LANDSTEINER, K. (1899):

Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkende Sera.

Zentralbl. Bakt. 25, 546

zit. nach RÜMKE, PH. und G. HELLINGA (1959):

Antibodies against spermatozoa in sterile men.

Am. J. Clin. Path. 32, 357

LARSON, B.L., R.S. GRAY, and G.W. SAILSBURY (1954):

The proteins of bovine seminal plasma. II. Ultracentrifugal and immunological
studies and comparison with blood and milk serum.

J. Biol. Chem. 211, 43

LAUDERDALE, J.W., and R.J. ERICSSON (1970):

Physiological conditions affecting the ability of cattle uteri to influence the
fertilizing capacity of sperm.

Biol. Reprod. 2, 179

LE LORIER, G., J. SALAT et J. ROTMAN (1970):

L'autoimmunisation: cause possible d'azoospermie. (Communication brève)

La Presse Medicale 78, 969

LI, T.S. and S.J. BEHRMAN (1970):

The sperm- and seminal plasma-specific antigens of human seminal plasma.

Fertil. Steril. 21, 565

LIEBERMANN, M.E. and S.J. BEHRMAN (1971):

Immunocompetence of the female reproductive tract tissues in the rabbit.

Proc. 4th Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, Boston,
Abstracts, 14

LINDAHL, P.E. and A. NILSSON (1957):

The isolation of sperm antagglutinin from the follicle fluid and some of its properties.

Biochim. et Biophys. Acta 25, 22

LINDAHL, P.E. and J.E. KIHLSSTRÖM (1954):

An antiagglutinin factor in mammalian sperm plasma.

Fertil. Steril. 5, 241

LINDAHL, P.E. and R. BRATTSAND (1962):

Particles in bull seminal plasma abolishing agglutination in washed spermatozoa.

Zool. Bidrag från Uppsala 35, 505

LINDAHL, P.E., N.O. BODIN, and R. BRATTSAND (1963):

Sperm agglutinating and antiagglutinating factors in normal bull seminal plasma.

Int. J. Fertil. 8, 823

LINDAHL, P.E. (1966):

Sperm agglutinating and anti-agglutinating factors in normal follicle fluid from cattle.

Int. J. Fertil. 11, 297

LIPIELLO, L.A., F. EL RUBAYE, and A.J. WEIL (1968):

Human spermatozoa coating antigen. Studies on purification.

Fertil. Steril. 19, 991

LÜDERS, G. und W. ADAM (1970):

Zur Abgrenzung von Immunreaktionen bei männlichen Fertilitätsstörungen.

Andrologie 2, 49

MANARANG-PANGAN, S. and S. J. BEHRMAN (1971):

Spermatotoxicity of immune sera in human infertility.

Fertil. Steril. 22, 145

MC CARTNEY, J. L. (1923):

Further observations on the antigenic effects of semen. Mechanism of sterilization of female rat from injections of spermatozoa.

Am. J. Physiol. 66, 404

MC DONALD (1969):

Veterinary endocrinology and reproduction.

Lea & Febiger, Philadelphia, 183

MC LAREN, A. (1966):

Studies on the isoimmunization of mice with spermatozoa.

Fertil. Steril. 17, 492

MANCINI, R.E., O.W. DAVIDSON, O. VILAR, N. NEMIROVSKY and D.C. BUENO (1964):

Achrosomal antigenicity in rat testes.

Fertil. Steril. 15, 695

MANCINI, R.E., MONASTIRSKY, R., E. FERNANDEZ COLLAZO, A.C. SEIGNER, and A. ALONSO (1969):

Cytotoxic effect of antispermatic antibodies on guinea pig germinal cells in vitro.

Fertil. Steril. 20, 779

MARUTA, H. and D.L. MOYER (1967):

Immunological studies of the antigens of guinea pig semen.

Fertil. Steril. 18, 649

MATOUŠEK, J. (1961):

Antigenic factor J in some body fluids of cattle.

Folia Biol. 7 252

MATOUŠEK, J. (1969):

Antigenicity of the seminal vesicle fluid of bulls.

Proc. Int. Symp. on Immunology of Spermatozoa and Fertilization, Varna,

Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 135

MATSUURA, H. (1956):

Immunological studies on spermatozoa.

Jap. J. Exper. Med. 26, 75

MENGE, A. C., W. J. TYLER, W. H. STONE, and L. E. CASIDA (1960):

Fertilization capacity of bovine sperm diluted with antisera against sperm and red blood cells.

J. Anim. Sci. 19, 1330

MENGE, A. C. (1968):

Fertilization, embryo and fetal survival rates in rabbits isoimmunized with semen, testis and conceptus.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 127, 1271

MENGE, A. C., and J. D. Hatch (1969):

Fertilizing effects in rabbits immunized with seminal antigens using poly-ribonucleotides as adjuvant.

Proc. 2nd Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, Davis, Calif. Abstracts, 9

MENGE, A. C. (1970):

Immune reactions and infertility.

J. Reprod. Fert., Suppl. 10, 171

METALNIKOFF, S. (1910):

Die schützende Rolle der Hoden und Nebenhoden.

Z. f. Immunitätsforsch. 7, 185

METCHNIKOFF, E. (1899):

Études sur la résorption des cellules.

Ann. Inst. Pasteur 13, 737

zit. nach RÜMKE PH. and G. HELLINGA (1959):

Autoantibodies against spermatozoa in sterile men.

Am. J. Clin. Path. 32, 357

MIHAILESCU, C. und N. ARVANITOPOL (1969):

Klinische Methoden für die Diagnostik von immunologisch bedingten Fortpflanzungsstörungen beim Rind.

Intern. Fachtagung für Künstliche Besamung der Haustiere, Wels.

MISCHLER, T.W. and E.P. REINEKE (1966):

Some electrophoretic and immunological properties of human semen.

J. Reprod. Fert. 12, 125

MORGENSTERN, L.L. (1968):

ABO-blood group antigens on human spermatozoa.

Proc. VI. Int. Cong. Anim. Reprod. Artif. Insem. Paris, Vol. I, 557

MOYER, D.L., and H. MARUTA (1967):

Induced isoantibody to homologous seminal and spermatozoal antigens in female monkeys.

Fertil. Steril. 18, 497

MUDD, S. and E.B.H. MUDD (1929):

The specificity of mammalian spermatozoa with especial reference to electrophoresis as a means of serological differentiation.

J. Immunol. 17, 39

NAKOV, L.S., S.M. ZHIKOV, R.P. POPIVANOV, J.J. PODOPLELOV,
J.A. GLINSKY, G.P. TRIBULEV, and V.G. KRYUKOV (1969):
On the autoantigens in guinea pig testis and testis tissue cultures.
Proc. Int. Symp. on Immunology of Spermatozoa and Fertilization, Varna,
Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 213

OTANI, Y., and S.J. BEHRMAN (1963):
Immunization of the guinea pig with homologous testis and sperm.
Fertil. Steril. 14, 456

OTANI, Y., H. INO, S. INOUE, and T. KAGAMI (1971):
Immunization of human female with human sperm and semen.
Int. J. Fertil. 16, 19

OUCHTERLONY, Ö. (1949):
Antigen-antibody reactions in gels.
Acta path. microbiol. scand. 26, 507

PAPASOV, B.R. und E.M. ENTSCHEV (1963):
Nachweis von "Spermienantikörpern" beim Weibe als Sterilitätsursache.
Zbl. f. Gynäk. 85, 1542

PARISH, W.E., J.A. CARRON-BROWN, and C.B. RICHARDS (1967):
The detection of antibodies to spermatozoa and to blood group antigens in
cervical mucus.
J. Reprod. Fert. 13, 469

PHADKE, A.M. (1964):
Fate of spermatozoa in cases of obstructive azoospermia and after ligation of
vas deferens in man.
J. Reprod. Fert. 7, 1

PHADKE, A.M., and K. PADUKONE (1964):

Presence and significance of autoantibodies against spermatozoa in the blood of men with obstructed vas deferens.

J. Reprod. Fert. 7, 163

PIKÓ, L. (1967):

Immunological phenomena in the reproductive process.

Proc. V. World Cong. on Fertility and Sterility, Stockholm, 747

PIKÓ, L. (1969):

Gamete structure and sperm entry in mammals. in CH.B. METZ und A. MONROY, Fertilization, Vol. II.

Academic Press, New York and London, 325

QUICK, W.J. (1926):

The injection of testis material into the rat and its effect on spermatogenesis.

Am. J. Physiol. 77, 51

QUINLIVAN, W.L.G. (1966): Antigen-antibody reactions with human semen.

Fertil. Steril. 17, 722

QUINLIVAN, W.L.G. (1969):

The specific antigens of human seminal plasma.

Fertil. Steril. 20, 58

RAITSINA, S.S., M.N. NILOVSKY, and D.M. FARUTINA (1969):

The role of immunological reactivity of the organism in development of post-traumatic aspermatogenesis.

Proc. Int. Symp. on Immunology of Spermatozoa and Fertilization, Varna, Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 205

RAO, S.S., K.K. SADRI, and A.R. SHETH (1960):

The antigenicity of human spermatozoa and its significance.

Proc. Symp. on Proteins, Mysore, 1

RAO, S.S., and K.N. RANGNEKAR (1970):

The comparative evaluation of the hemagglutination and spermagglutination techniques to detect and assay auto- and isoantibodies to human spermatozoa.

Int. J. Fertil. 15, 127

ROBERTS, T. K., and B. BOETTCHER (1969):

Identification of human sperm coating antigen.

J. Reprod. Fert. 18, 347

RÜMKE, PH., and G. HELLINGA (1959):

Autoantibodies against spermatozoa in sterile men.

Am. J. Clin. Path. 32, 357

RÜMKE, PH., and TITUS, M. (1970):

Spermagglutinin formation in male rats by subcutaneously injected syngeneic epididymal spermatozoa and by vasoligation or vasectomy.

J. Reprod. Fert. 21, 69

SAWADA, Y. and S.J. BEHRMAN (1967):

Reduction of fertility in rabbits by isoimmunization: mechanism of action.

Proc. V. World Cong. on Fertility and Sterility Stockholm, 758

SEARCY, R.L., R.G. CRAIG, and L.M. BERGQUIST (1964):

Immunochemical properties of normal and pathologic seminal plasma.

Fertil. Steril. 15, 1

SHAHANI, S., and A.L. SOUTHAM (1962):

Immunofluorescent study of the ABO blood group antigens in human spermatozoa.

Am. J. Obstet. Gynec. 84, 660

SHULMAN, S. and P. BRONSON (1968):

Immunochemical studies on human seminal plasma. I. Changes in composition during storage as demonstrated by electrophoresis.

Fertil. Steril. 19, 549

SHULMAN, S. (1969):

Antigenic specificity of seminal plasma and the formation of autoantibodies. Proc. Int. Symp. on Immunology of spermatozoa and Fertilization, Varna, Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 187

SHULMAN, S., and P. BRONSON (1969):

Immunochemical studies on human seminal plasma. II. The major antigens and their fractionation.

J. Reprod. Fert. 18, 481

SHULMAN, S. and F. ORSINI (1970):

The antigens of seminal vesicle and seminal plasma.

Fertil. Steril. 21, 794

SOLISH, G.J. (1969):

Distribution of ABO isohemagglutinins among fertile and infertile women.

J. Reprod. Fert. 18, 459

SOUTHAM, A.L. (1963):

Clinical significance of antibodies to spermatozoa and seminal plasma.

J. Reprod. Fert. 5, 458

SUTHERLAND, J.M. and B.H. LANDING (1961):

Failure to demonstrate antibody to sperm in serum of prostitutes.

Lancet II, 56

SCHMID, D.O., P.M. CONEALLY, and W.H. STONE (1964):

Blood group antigens on bull spermatozoa.

J. An. Sci. 23, 1199

SCHULZ, J. (1970):

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Autoimmunisierung des Spermas und ihre Behandlung.

Med. Diss., Heidelberg

SCHWIMMER, W.B., K.A. USTAY, and S.J. BEHRMAN (1967):

An evaluation of immunologic factors of infertility.

Fertil. Steril. 18, 167

STEVENS, K.M. and C.A. FOST (1964):

Sperm and antibody production in rabbits following immunization with sperm and semen.

Proc. Soc. exper. Biol. Med. 117, 125

STEVENS, K.M., C.A. FOST, and A. BALOWS (1965):

Circulating antibodies to human seminal plasma.

J. Reprod. Fert. 10, 137

STRAUS, E.K. (1965):

Sperm immobilization in human vagina by induced mucoantibody.

Fertil. Steril. 16, 346

TORNYOV, A. (1969):

Antigenic relationship between bovine spermatozoa and seminal plasma to those of certain other species.

Proc. Int. Symp. on Immunology of Spermatozoa and Fertilization, Varna, Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 70

VOISIN, G.A., F. TOULLET, and P. MAURER (1958):

The nature of tissular antigens with particular reference to autosensitization and transplantation immunity.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 73, 726

VOISIN, G.A. et F. TOULLET (1968):

Étude sur l'orchite aspermatogénétique autoimmune et les autoantigènes des spermatozoïdes chez le cobaye.

Ann. Inst. Pasteur 114, 727

VULCHANOV, V.H., and J. R. KEHAYOV (1969):

Studies on the antigenic behaviour of seminal plasma of normal and irradiated guinea pigs.

Proc. Int. Symp. on Immunology of Spermatozoa and Fertilization, Varna, Bulgarian Academy of Sciences Press, Sofia, 123

WEIL, A.J. and A.E. FINKLER (1958):

Antigens of rabbit semen.

Proc. Soc. exper. Biol. Med. 98, 794

WEIL, A.J., L. WILSON, and A.E. FINKLER (1959):

Immunological test for semen on female genitalia as evidence of intercourse. J. Forensic Sci. 4, 372

WEIL, A.J., and J.M. RODENBURG (1960):

Immunological differentiation of human testicular (spermatocele) and seminal plasma spermatozoa.

Proc. Soc. exper. Biol. Med. 105, 43

WEIL, A.J. (1961):

Antigens of the adnexal glands of the male genital tract.

Fertil. Steril. 12, 538

WEIL, A.J. and J.M. RODENBURG (1962):

The seminal vesicle as the source of the spermatozoa-coating antigen of seminal plasma.

Proc. Soc. exper. Biol. Med. 109, 567

WEIL, A.J. and CH. O. ROBERTS (1965):

Fertility of female rabbits after isoimmunization with seminal plasma.

Fertil. Steril. 16, 356

WEIL, A.J. and S. DRAGOMIR (1969):

Spermatozoa-coating antigen: its persistence in the genital tract of the female rabbit.

Fertil. Steril. 20, 689

WILSON, L. (1956):

Sperm-agglutination due to autoantibodies. A new cause of sterility.

Fertil. Steril. 7, 262

WOLFART, M., G. HEINEN, W. RINDT und G. SCHÄFER (1971):

Zur Frage der ABO-Inkompatibilität als Ursache steriler Ehen.

Zbl. f. Gynäk. 93, 209

YANTORNO, C., M.T. DEBANNE, and E. VOTTERO-CIMA (1971):

Autoimmune orchitis induced by autoimmunization with seminal plasma in the rabbit.

J. Reprod. Fert., 27, 311

ZAK, K. and O. ZAK (1967):

The demonstration by immunofluorescence of antibodies against spermatozoa.

Proc. V. World Cong. on Fertility and Sterility, Stockholm, 776

Herrn Prof. Dr. W. Leidl möchte ich für die Überlassung des Themas und die jederzeit großzügig gewährte Hilfe recht herzlich danken.

LEBENS LAUF

Am 27. September 1944 wurde ich als Sohn des Technischen Bundesbahnoberinspektors Gerhard Vaupel und dessen Ehefrau Jutta, geb. Berger, in Oppeln/Oberschlesien geboren.

Nach der Flucht besuchte ich vom September 1950 bis Juli 1954 die Volksschule an der Gabelsbergerstraße in München und anschließend vom September 1954 bis Juli 1963 das Wittelsbacher Gymnasium in München, wo ich die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1963/64 begann ich das Studium der Tiermedizin an der Universität München, wo ich nach dem Wintersemester 1968/69 das Staatsexamen ablegte.

Die hier vorliegende Arbeit begann ich im Juli 1969. Seit dem 1. Oktober 1969 bin ich als Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten in der Abteilung für Andrologie und Künstliche Besamung der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik tätig.

